



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 197 43 484 C 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44

②① Aktenzeichen: 197 43 484.3-45
②② Anmeldetag: 1. 10. 97
④③ Offenlegungstag: –
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 28. 1. 99

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ **Patentinhaber:**
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

⑦④ **Vertreter:**
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦② **Erfinder:**
Becher, Frank, 56072 Koblenz, DE; Klink,
Ann-Katrin, 56323 Waldesch, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 43 42 174 C1

⑤④ **Transdermales therapeutisches System mit Schutz vor oraler Applikation und Verfahren zum Schutz einer Person vor Kontamination infolge unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems**

⑤⑦ Zur Verhinderung einer unzulässigen oralen Applikation werden einem transdermalen therapeutischen System Vergällungstoffe zugesetzt.

DE 197 43 484 C 1

DE 197 43 484 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermale therapeutisches System mit Schutz vor oraler Applikation und ein Verfahren zum Schutz einer Person vor Kontamination infolge unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), umfassend zumindest eine wirkstoffhaltige, insbesondere haftklebend ausgerüstete Schicht, sowie wenigstens eine weitere, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht.

Bei einer Reihe von TTS besteht die akute Gefahr, daß unerwünschte Auswirkungen eintreten können, wenn sich Personen – sei es aus neuen oder aus abgenommenen Systemen – oral einen daraus lösbaren Wirkstoff zuführen. Beispielsweise haben Kleinkinder die Eigenschaft, alles Interessante in den Mund zu stecken und zumindest daran zu nuckeln oder zu kauen. Dies kann besonders dann nicht verhindert werden, wenn Kinder zufälligerweise Zugriff zu derartigen Systemen, insbesondere ohne Release Liner, erlangen können. Bisher sind derartige Zwischenfälle zwar nicht bekannt geworden, aber sie werden von den Arzneimittelbehörden mehr und mehr befürchtet, die aus diesem Grunde auch verschiedentlich die Forderung nach kindersicheren Verpackungen gestellt haben. Tatsächlich sind solche Verpackungen in verschiedentlicher Ausführung entwickelt worden. Sie schützen aber nicht davor, daß ein Kind ein TTS in den Mund nimmt, wenn die Packung einmal geöffnet worden ist, oder wenn ein benutztes Pflaster irgendwie in ihre Hände gerät. Besonders bei TTS mit Wirkstoffen wie Betäubungsmitteln, schmerzlindernden Medikamenten, Tranquillizern oder Psychopharmaka könnte ein oraler Mißbrauch zu schweren Gesundheitsschädigungen führen. Andererseits könnten auch Süchtige in Versuchung geraten, solche Wirkstoffe durch Lutschen oder Kauen aus transdermalen therapeutischen Systemen herauszulösen.

Es ist bereits bekannt, trinkbaren Ethylalkohol zu vergällen und damit als Brennspiritus in den Handel zu bringen. Eine Vergällung von Arzneimittel-Wirkstoffen ist dagegen bisher nicht bekannt geworden.

Des weiteren ist aus der DE 43 42 174 C1 ein transdermales therapeutisches System zur Prophylaxe und zugleich zur Vorbehandlung einer Vergiftung durch hochtoxische phosphororganische Nervengifte beschrieben, das zur möglichst nebenwirkungsfreien Prophylaxe und Vorbehandlung eine pharmazeutische Formulierung mit einer Wirkstoffkombination aus einem Parasympathikomimetikum und mindestens einem Parasympathikolytikum aufweist. Dabei kann das TTS so konstruiert sein, daß es die beiden Wirkstoffe als Gemisch in einem Reservoir enthält, oder daß es zwei getrennte Reservoirs für das Parasympathikomimetikum und das Parasympathikolytikum aufweist, die mit Abgabeflächen der Haut zugewandt sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein transdermales therapeutisches System mit Schutz vor oraler Applikation nach dem Oberbegriff des Anspruch 1 und ein Verfahren zum Schutz einer Person der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art zu schaffen, die einem oralen Mißbrauch der vorgängig geschilderten Art vorbeugen, wobei andererseits aber eine nachteilige Veränderung des therapeutischen Wirkstoffs im System vermieden und ebenfalls eine Gesundheitsschädigung bei der unzulässigen oralen Applikation ausgeschlossen sein soll.

Zur Lösung der Aufgabe wird mit dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System und mit dem erfindungsgemäßen Verfahren vorgeschlagen, daß ein therapeutisch neutraler und nicht interagierender Stoff von widerwärtigem Geschmack beigemischt wird.

Weil dieser Stoff höchst unangenehme und unerwartete

Geschmackserlebnisse hervorruft, genügt ein erster oraler Kontakt mit dem erfindungsgemäßen TTS oder einer seiner vergällten Schichten zu einer spontanen Reaktion, um das entsprechende Pflaster sofort auszuspucken und damit Kinder oder Drogensüchtige von der unzulässigen oralen Applikation des im Pflaster enthaltenen Wirkstoffs abzuhalten.

Ein Ausgestaltung sieht vor, daß zur Vergällung eines TTS ein Stoff verwendet wird, welcher Brechreiz verursacht und damit dem Betroffenen die Versuchung zur oralen Applikation verleidet.

Eine Ausgestaltung des Verfahrens sieht erfindungsgemäß vor, daß der Stoff in einer separaten, extrem dünnen und die Permeation des Wirkstoffs nicht behindernde Schicht auf die wirkstoffhaltige Schicht aufgetragen wird.

Dies hat den Vorteil, daß schon bei der ersten Berührung der Mundschleimhaut oder der Zunge mit dem TTS noch vor Kontaminierung mit der eigentlichen wirkstoffhaltigen Schicht ein äußerst widerwärtiges Geschmackserlebnis die weitere orale Kontaktaufnahme verleidet.

Dabei kann weiter von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß der Stoff in einer separaten, vorzugsweise sehr dünnen Schicht zusätzlich auf die Rückschicht aufgetragen wird. Damit wird eine weitere Intensivierung des Vergällungs-Effektes sicher erreicht.

Es ist dabei vorgesehen, daß die separate Schicht des Stoffes in einer Dicke zwischen 10 und 100 µm, bevorzugt zwischen 5 und 20 µm, aufgetragen wird.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht weiter vor, daß ein Stoff verwendet wird, der eine Reizung wie Brennen der Schleimhäute der Mundhöhle und der Zunge verursacht. Eine einmal insoweit erlebte negative Erfahrung dürfte genügen, ein Kind oder einen Süchtigen von weiteren Versuchen einer oralen Kontaktaufnahme mit einem TTS dauerhaft abzuhalten. Im übrigen kann eine ähnliche Wirkung auch erzielt werden, wenn ein Stoff verwendet wird, der einen intensiv bitteren Geschmack und insbesondere Nachgeschmack verursacht.

Ein wirkungsvolle Ausgestaltung des Verfahrens nach der Erfindung sieht vor, daß zur Denaturierung bzw. Vergällung wenigstens einer Schicht eines TTS als Bitterstoffe bzw. widerwärtig schmeckende Substanzen Gallsäure, Chinin, Tannin, Angostura, Coffein (pur), Lobelin, Teebaumöl, gewisse Schimmelpilzkulturen, vergällte oder geronnene Substanzen, Terpentin oder Ammoniak verwendet werden.

Zur Durchführung einer Ausführungsform des Verfahrens ist vorgesehen, daß die zur Vergällung verwendeten Stoffe in eine Überzugsschicht eingearbeitet werden, mit welcher die wirkstoffhaltige Schicht und fallweise auch die Rückschicht überzogen werden. Dabei ist als besonders bevorzugte Lösung vorgesehen, daß eine Überzugsschicht verwendet wird, die in der Mundflüssigkeit löslich ist.

Das Verfahren ist unkompliziert und wirksam und schützt Kinder und/oder Süchtige vor unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems. Damit lösen das Verfahren und das erfindungsgemäße TTS in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) mit Schutz vor oraler Applikation, mit zumindest einer wirkstoffhaltigen, insbesondere haftklebend ausgerüsteten Schicht, sowie wenigstens einer weiteren, für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht, **dadurch gekennzeichnet**, daß dieses einen therapeutisch neutralen und nicht interagierenden Stoff von widerwärtigem Geschmack enthält.

2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Schicht den Stoff enthält.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige und fallweise auch die Rückschicht mit einer Überzugsschicht überzogen ist (sind), die den Stoff enthält. 5
4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Überzugsschicht in der Mundflüssigkeit löslich ist.
5. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff in Form einer separaten, extrem dünnen und die Permeation des Wirkstoffes nicht behindernden Schicht auf der wirkstoffhaltigen Schicht angeordnet ist. 10
6. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff in Form einer separaten, extrem dünnen Schicht auf der Rückschicht angeordnet ist. 15
7. TTS nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die separate Schicht eine Dicke zwischen 10 und 100 µm und bevorzugt zwischen 5 und 20 µm aufweist. 20
8. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff einen Brechreiz verursacht.
9. TTS nach einem Ansprüche 1 bis 3, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff eine Reizung, insbesondere ein Brennen an den Schleimhäuten der Mundhöhle und der Zunge verursacht. 25
10. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff einen intensiv bitteren Geschmack und insbesondere Nachgeschmack verursacht. 30
11. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Stoff Gallsäure, Chinin, Tannin, Angostura, Coffein (pur), Lobelin, Teebaumöl, eine Schimmelpilzkultur, eine vergällte oder geronnene Substanz, Terpentin oder Ammoniak verwendet wird. 35
12. Verfahren zum Schutz einer Person vor Kontamination infolge unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), umfassend zumindest eine wirkstoffhaltige, insbesondere haftklebend ausgerüstete Schicht, sowie wenigstens eine weitere, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, dadurch gekennzeichnet, daß ein therapeutisch neutraler und nicht interagierender Stoff von widerwärtigem Geschmack beigefügt wird. 40
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff zumindest der wirkstoffhaltigen Schicht beigemischt wird. 45
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff einer Überzugsschicht beigemischt wird, mit welcher die wirkstoffhaltige und fallweise auch die Rückschicht überzogen werden. 50
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Überzugsschicht in der Mundflüssigkeit löslich ist. 55
16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff als separate, extrem dünne und die Permeation des Wirkstoffes nicht behindernde Schicht auf die wirkstoffhaltige Schicht aufgetragen wird. 60
17. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff als separate, extrem dünne Schicht auf die Rückschicht aufgetragen wird. 65
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die separate Schicht in der Dicke zwischen 10 und 100 µm und bevorzugt zwischen 5 und 20 µm aufgetragen wird.

- Leerseite -